

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT IM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/059902 A1

(31) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 339/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00064

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Januar 2003 (07.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 01 464.7 16. Januar 2002 (16.01.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): VIATRIS GMBH & CO. KG [DE/DE]; Weismüller-
strasse 45, 60314 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LABAN, Gunter
[DE/DE]; Neulussheimer Strasse 41, 01465 Dres-
den-Langebrück (DE). MEISEL, Peter [DE/DE]; Haupt-
strasse 32, 01097 Dresden (DE). MÜLLER, Gilbert
[DE/DE]; Vogelweidstrasse 7, 60596 Frankfurt am Main
(DE).

(74) Anwalt: WIBBELMANN, Jobst; Wuesthoff &
Wuesthoff, Schweigerstrasse 2, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING THIOCTIC ACID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG REINER THIOCTSAÜRE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing pure racemic R- or S-thioctic acid or the mixtures thereof by trans-
esterification of 6,8-disubstituted octanoic acids, to the salts or esters thereof with sulfides, sulfur and sulfites. In formula (I), X, Y
represent Cl, Br, OSO₂R', R' represents C₁₋₄ alkyl, aryl, R represents H, K, Na, C₁₋₄ alkyl. In formula (II), R represents C₁₋₄ alkyl.
In formula (III), R is H. In the formula M₂S (VI), M represents K, Na, NH₄ and in the formula M' ₂SO₃ (VII), M' represents K, Na,
NH₄, Mg/2, Ca/2, Ba/2.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von reiner racemischer, R- oder S-Thioctsaure oder
deren Gemische durch Umsetzung von 6,8-disubstituierten Octansäuren, deren Salze oder Ester mit Sulfiden, Schwefel und Sulfiten.
Formel (I). X, Y = Cl, Br, OSO₂R'; R' = C₁₋₄-Alkyl, Aryl; R = H, K, Na, C₁₋₄-Alkyl; Formel (II) R = C₁₋₄-Alkyl; Formel (III) R =
H; M₂S; M₂SO₃; Formel (VI) M = K, Na, NH₄; Formel (VII) M' = K, Na, NH₄, Mg/2, Ca/2, Ba/2.

Verfahren zur Herstellung reiner Thioctsäure

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thioctsäuren der allgemeinen Formel III in Form des Racemats sowie der R- und S-Enantiomere und deren Gemische in hoher Ausbeute und Reinheit.

Wenn im folgenden von Thioctsäure die Rede ist, sind immer sowohl das racemische Gemisch (R,S-Thioctsäure) als auch die enantiomerenreinen Verbindungen (R- und S-Thioctsäure) sowie Mischungen mit beliebigen Gehalten an Enantiomeren zu verstehen.

Thioctsäure ist pharmakologisch wirksam und weist antiphlogistische, antinociceptive sowie zytoprotektive Eigenschaften auf (EP 0427247).

Eine wichtige medizinische Indikation der racemischen Thioctsäure ist die hochdosierte Langzeittherapie der diabetischen Polyneuropathie.

Thioctsäure kann auch Bedeutung bei der Bekämpfung von durch HIV-1- und HTLV III B-Viren bedingter Krankheiten erlangen (A. Baur et al., Klin. Wochenschr. 1991, 69, 722; J.P. Merin et al., FEBS Lett. 1996, 394, 9).

Das R-Enantiomer der Thioctsäure ist ein Naturstoff, der in geringen Konzentrationen in praktisch allen tierischen und pflanzlichen Zellen vorkommt. Die R-Thioctsäure ist als Co-enzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketocarbonsäuren (z.B. Brenztraubensäure) von essentieller Bedeutung.

Bei den reinen optischen Isomeren der Thioctsäure ist das R-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das S-Enantiomer vorwiegend antinociceptiv wirksam (EP 0427247). Unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften der beiden Enantiomere sind ebenfalls festgestellt worden (z.B. R. Hermann et al., Eur. J. Pharmaceut. Sci. 1996, 4, 167). Es ist daher sowohl die Synthese des Racemats als auch die der reinen Enantiomere von großer Wichtigkeit.

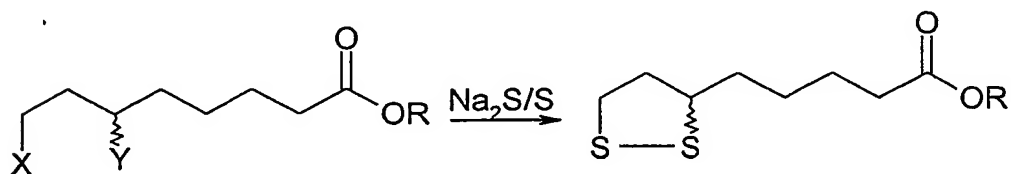
Ein bekanntes Herstellungsverfahren für die Thioctsäuren der allgemeinen Formel III besteht in der Reaktion von 6,8-disubstituierten Octansäuren bzw. deren Alkalisalzen und Estern der allgemeinen Formel I, worin X, Y, R und R' die unten angegebene Bedeutung besitzen und X, Y gleich oder verschieden sein können, mit einem aus äquimolaren Mengen Natriumsulfid und Schwefel hergestelltem Schwefelungsreagenz, das auf Grund seiner stöchiometrischen

Zusammensetzung häufig als Natriumdisulfid (Na_2S_2) bezeichnet wird, bzw. in der gemeinsamen Einwirkung von Natriumsulfid (Na_2S) und Schwefel auf die Verbindungen der allgemeinen Formel I (D.S. Acker und W.J. Wayne, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 6483;

A.V. Rama Rao et al., Synth. Commun. 1987, 17, 1339; M.H. Brookes et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1988, 9; P.C.B. Page et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1990, 1615; A.S. Gopalan et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1990, 1897; J.S. Yadav et al., J. Carbohydrate Chem., 1990, 9, 307; DE 19533881; G. Bringmann et al., Z. Naturforsch. 54b, 655 (1999)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können dabei sowohl als Racemat als auch in Form der R- sowie S-Enantiomere oder deren Gemische eingesetzt werden.

Dabei wird so vorgegangen, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I zu einer Lösung des Schwefelungsreagenzes in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder DMF hinzugefügt werden. Im Falle der Säuren der allgemeinen Formel I, $\text{R}=\text{H}$, erfolgt die gemeinsame Zugabe von Natriumsulfid und Schwefel zum Alkalisalz der Säure.

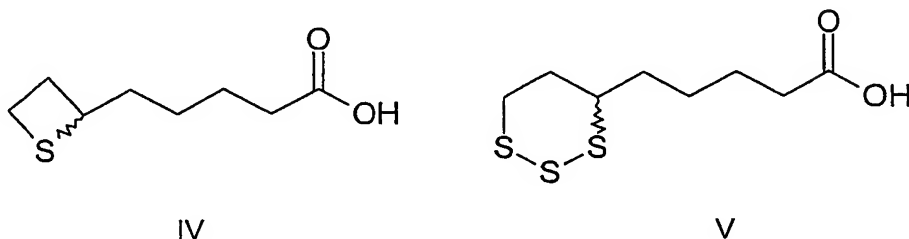


I
X, Y = Cl, Br, $\text{OSO}_2\text{R}'$
 $\text{R}' = \text{C}_{1-4}\text{-Alkyl, Aryl}$
 $\text{R} = \text{H, K, Na, C}_{1-4}\text{-Alkyl}$

II $\text{R} = \text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$
III $\text{R} = \text{H}$

Die im Falle von $\text{R} = \text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ zunächst erhaltenen Ester II werden anschließend durch Zusatz von Alkali im homogenen Medium zur Thioctsäure III hydrolysiert. Sowohl bei der Schwefeleinführung zu II als auch bei der Hydrolyse zu III sind lange Reaktionszeiten erforderlich (z.B. A.V. Rama Rao et al., Synth. Commun. 1987, 17, 1339 : 24 h).

Die unter den angegebenen Bedingungen erhaltenen Thioctsäuren III sind jedoch durch die Verbindungen IV und V, die in Form der Racemate oder als R- bzw. S-Enantiomere vorliegen können, im Bereich von mehreren Prozent verunreinigt.



Da die Verbindungen IV und V sich strukturell von der Thioctsäure lediglich nur durch die Anzahl der Schwefelatome unterscheiden, sind die für wirtschaftliche Trenn- und Reinigungsoperationen wie Destillation und Umkristallisation erforderlichen Unterschiede der physikochemischen Eigenschaften, wie z.B. Flüchtigkeit und Löslichkeit, nur gering. Die nachträgliche Abtrennung der während der Reaktion gebildeten Nebenprodukte IV und V ist extrem aufwendig und somit auf wirtschaftliche Weise nicht möglich. Eine Detektion ist nur durch spezielle analytische Methoden, wie z.B. HPLC, möglich. Daß bei den bisher bekannten Verfahren auch die Verbindungen IV und V gebildet wurden, ist nicht verwunderlich, denn es ist allgemein bekannt, daß bei der Umsetzung von Natriumsulfid (Na_2S) mit Schwefel ein Gemisch von Sulfiden (Na_2S_x) unterschiedlicher Kettenlänge x entsteht. Dies führt dazu, daß bei der Umsetzung von 6,8-disubstituierten Octansäuren sowie deren Alkalisalzen und Estern mit Natriumsul-

fid / Schwefel (Molverhältnis 1:1) nicht nur die auf Grund der Stöchiometrie erwartete Thioctsäure gebildet wird ($x = 2$, Einbau einer S_2 -Einheit), sondern durch Einbau von „ S_1 “ (wenn $x = 1$) die 5-(2-Thiacyclobutyl)-valeriansäure IV sowie von „ S_3 “ (wenn $x = 3$) die 5-(1,2,3)Trithian-4-yl-pentansäure V neben höheren aliphatischen und cyclischen Polysulfiden gebildet werden.

Deshalb wurden die mit der einstufigen Direkteinführung des Schwefels in 6,8-disubstituierte Octansäuren sowie deren Alkalisalze und Ester der allgemeinen Formel I verbundenen Qualitätsprobleme häufig dadurch umgangen, indem die rohe Thiooctsäure zunächst durch NaBH_4 zur 6,8-Dimercapto-octansäure reduziert wurde, die in einer weiteren Stufe zur Thiooctsäure oxidiert werden mußte (z.B. DE 19533881).

Dadurch wird jedoch nur die Abreicherung der reduktiv zur 6,8-Dimercapto-octansäure abbaubaren Verbindung V erreicht, nicht jedoch die Entfernung von IV.

..

Noch aufwendiger ist die Schwefeleinführung über die Umsetzung der 6,8-disubstituierten Octansäuren und deren Ester mit Thioharnstoff zu den Salzen der 6,8-Bis(amidiniumthio)-octansäure, deren Spaltung zur 6,8-Dimercapto-octansäure und Oxidation zur Thioctsäure (3-Stufen-Verfahren, z.B. F. Balkenhohl und J. Paust, Z. Naturforsch. 54b, 649 (1999); DE 19601787).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die beschriebene Arbeitsweise mangelhaft ist und ein wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung reiner Thioctsäure der allgemeinen Formel III nicht existiert. Die Bereitstellung von reiner Thioctsäure ist jedoch auch auf Grund der o.g. hochdosierten Langzeittherapie besonders wichtig.

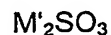
Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein wirtschaftliches Herstellungsverfahren für die Verbindung III in hoher Reinheit und Ausbeute bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man zuerst ein Sulfid der allgemeinen Formel VI,



VI

wobei M ein Alkali- oder Ammoniumion bedeutet, zu einem Gemisch, bestehend aus suspendiertem Schwefel und der Lösung einer racemischen, (R)- oder (S)-6,8-disubstituierten Octansäure, der entsprechenden Alkalisalze sowie Alkylester der allgemeinen Formel I, zudosiert und anschließend ein Sulfit der allgemeinen Formel VII,



VII

wobei M' ein Alkali-, Ammonium- oder ein halbes Erdalkaliion bedeutet, einwirken läßt. Es ist dabei auch möglich, Gemische der Verbindungen der allgemeinen Formel I einzusetzen. Das Sulfid VI kann dabei in fester Form oder in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung zudosiert werden. Die wässrig-alkoholische Lösung kann ein Gemisch aus Wasser und einem niederen Alkohol mit 1 bis 3 C-Atomen sein. Das Sulfit VII kann als festes Salz oder in wäßriger Lösung zugegeben werden.

Dabei ist es im Falle der Ester der allgemeinen Formel I, R = C₁₋₄-Alkyl, auch möglich, das Sulfit der allgemeinen Formel VII zu Beginn oder während der alkalischen Hydrolyse von II zu III zuzugeben. Weiterhin kann das Sulfit der allgemeinen Formel VII auch jeweils in Teilmengen nach der Zugabe des Sulfides der allgemeinen Formel VI sowie zu Beginn oder während der alkalischen Hydrolyse von II zu III hinzugefügt werden.

Als inerte, mit Wasser mischbare Lösungsmittel für die Verbindungen der allgemeinen Formel I eignen sich sowohl polare, protische Lösungsmittel, wie niedere Alkohole mit 1 bis 3 C-Atomen als auch dipolar-aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Aceton sowie unpolare Lösungsmittel wie beispielsweise Toluol oder n-Heptan. Die angegebenen Lösungsmittel können auch als Gemische eingesetzt werden.

Es ist auch möglich, Mischungen von Wasser sowohl mit den reinen Lösungsmitteln als auch mit den Lösungsmittelgemischen zu verwenden.

Das Molverhältnis I : VI : Schwefel : VII beträgt dabei 1 : 1 : 1 : 0.5 bis 1 : 1.5 : 2 : 3, vorzugsweise

1 : 1.1 : 1.5 : 1 bis 1 : 1,1 : 1,5 : 2

Die Schwefeleinführung kann bei Temperaturen von 0 bis 100 °C, vorzugsweise im Bereich von 5 bis 90 °C, durchgeführt werden.

In speziellen Fällen, wie beispielsweise beim Einsatz der (S)- sowie (R)-8-Chlor-6-sulfonyloxy-octansäuren, der entsprechenden Alkalisalze sowie Alkylester der allgemeinen Formel I ($X = \text{Cl}, \text{Br}$, $Y = \text{OSO}_2\text{R}'$) ist es notwendig, zur Vermeidung von Racemisierungen die Reaktionstemperatur abzustufen, indem die Sulfid-Zugabe bei 30 - 50 °C, vorzugsweise 35 - 45 °C, durchgeführt wird und erst danach die Reaktionstemperatur erhöht wird.

Die alkalische Hydrolyse von II zu III erfolgt schonend im Zweiphasensystem Cyclohexan bzw. Methyl-tert.butylether / verdünnte Alkalilauge bei Temperaturen von 30 bis 90 °C, üblicherweise mit Reaktionszeiten < 5 h.

Die Reaktionszeiten sowohl bei der Schwefeleinführung zu II als auch bei der Hydrolyse zu III sind gegenüber dem Stand der Technik wesentlich verkürzt.

Die Thioctsäuren III werden in Abhängigkeit vom eingesetzten Octansäurederivat I in Ausbeuten bis über 80 % in sehr reiner Form ohne die Verbindungen IV und Verhalten.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung ist es auch möglich, bei ansonsten erfindungsgemäßer Arbeitsweise auf die Zugabe des Sulfits der allgemeinen Formel VII während der Umsetzung von I zu II bzw. zu III zu verzichten und die insbesondere stark mit der Verbindung V verunreinigten Rohprodukte zunächst zu isolieren.

Die Reinprodukte lassen sich durch Einwirkung von Sulfiten der allgemeinen Formel VII, gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie Cyclohexan oder Methyl-tert.butylether, auf die in verdünnten Alkalilaugen gelösten Rohprodukte erhalten.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert, ohne sie jedoch einzuschränken.

Beispiel 1

Man gibt eine Lösung von 4,0 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser zu 100 ml Ethanol (96 %) und fügt nacheinander 21,3 g (0,1 Mol) rac. 6,8-Dichlorooctansäure (D.S. Acker und W.J. Wayne, J. Amer Chem. Soc. 1957, 79, 6483) und 4,8 g (0,15 Mol) Schwefel unter Rühren hinzu. Das Gemisch wird zum leichten Rückfluß erhitzt (Innentemperatur 78 - 80 °C). Unter Rühren tropft man während ca. 2 h bei leichtem Rückfluß eine Lösung von 13,8 g (0,11 Mol) Natriumsulfid-Hydrat (Gehalt: 62 % Na_2S), gelöst in einem Gemisch von 70 ml Wasser und 40 ml Ethanol (96 %), zu.

Anschließend läßt man eine Lösung von 18,9 g (0,15 Mol) Natriumsulfit in 75 ml Wasser zufließen und rührt 1 h bei einer Innentemperatur von ca. 80 °C nach. Man kühlt auf ca. 50 °C ab und fügt 600 ml Wasser sowie 250 ml eines Gemisches Cyclohexan / Ethylacetat 4 : 1 hinzu. Bei 35 - 40 °C wird unter Rühren mit 10 %iger Salzsäure angesäuert (pH 1). Man trennt

die Phasen, extrahiert 2 x mit je 100 ml Cyclohexan / Ethylacetat 4 : 1 bei 35 - 40 °C nach und engt die vereinigten organischen Phasen im Vakuum schonend (Badtemperatur bis 40 °C) ein. Man kühlt unter Rühren auf 0 bis 5 °C (Beginn der Kristallisation) und anschließend 2 bis 3 h bei -5 bis -10 °C. Nach dem Waschen mit kaltem Cyclohexan und Trocknen (30 °C) erhält man 17,7 bis 18,4 g (86 - 89 % d.Th.) reine R,S-Thiooctsäure.

Fp 61 °C (aus Cyclohexan / Ethylacetat 4:1)

Beispiel 2

Man fügt unter Rühren 24,1 g (0,1 Mol) 6,8-Dichlorooctansäureethylester und anschließend 4,8 g (0,15 Mol) Schwefel zu einem Gemisch von 50 ml Ethanol und 50 ml n-Propanol. Nach dem Erwärmen auf eine Innentemperatur von 82 bis 84 °C (Rückfluß) tropft man unter intensivem Rühren während 2 bis 2,5 h eine Lösung von 13,8 g (0,11 Mol) Natriumsulfid-Hydrat (Gehalt: 62 % Na_2S) in 80 ml Wasser und 40 ml Ethanol zu.

Dann gibt man eine Lösung von 18,9 g (0,15 Mol) Natriumsulfit in 75 ml Wasser zügig zu und erhitzt noch 1 h bei leichtem Rückfluß. Man kühlt auf etwa 50 °C ab, fügt 200 ml Cyclohexan und 300 ml Wasser hinzu, stellt bei einer Innentemperatur von 30 bis 35 °C unter Rühren mit 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 1 und rührt ca. 15 min nach. Man trennt die Phasen, fügt die Cyclohexan-Phase zu einer Lösung von 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxid in 600 ml Wasser und rührt das Zweiphasensystem ca. 4 h intensiv bei einer Innen-

temperatur von ca. 70°C (leichter Rückfluß).

Man kühlt auf ca. 50°C ab, trennt die Phasen, fügt zur wäßrigen Phase 500 ml Cyclohexan/Ethylacetat (95:5) hinzu und säuert bei einer Innentemperatur von 35 bis 40°C unter Rühren mit

ca. 10%iger Salzsäure an (pH 1 bis 2). Nach der Phasentrennung extrahiert man mit weiteren 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat (95:5) nach.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1g Diacel 300 BL (Filtrierhilfsmittel) ca. 10 min bei ca. 30°C gerührt und nach dem Filtrieren im Vakuum bei maximal 40°C Badtemperatur auf ca. 200 ml eingengt. Man läßt unter Rühren bei –5 bis –10°C 4 bis 6 h kristallisieren. Nach dem Waschen mit kaltem Cyclohexan und Trocknen bei 30°C erhält man 14,6 bis 15,7 g (71 bis 76% d.Th.) reine R,S-Thioctsäure.

Fp 61°C (aus Cyclohexan/Ethylacetat)

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 22,7 g (0,1 Mol) (S)-6,8-Dichloroctansäuremethylester (DE 19533881) in einem Gemisch von 50 ml Ethanol und 50 ml n-Propanol fügt man unter Rühren 4,8 g (0,15 Mol) Schwefel hinzu.

Man erwärmt auf eine Innentemperatur von 82 bis 84 °C (Rückfluß) und tropft unter intensivem Rühren während ca. 2 h eine Lösung von 13,8 g (0,11 Mol) Natriumsulfid-Hydrat (Gehalt: 62 % Na_2S in 80 ml Wasser und 40 ml Ethanol) zu. Dann gibt man eine Lösung von 18,9 g (0,15 Mol) Natriumsulfit in 75 ml Wasser zügig zu, rührt noch 1 h bei leichtem Rückfluß nach, kühlt auf 40 - 50 °C ab, fügt 200 ml Methyl-tert.butylether (MTBE) und 300 ml Wasser zu, säuert bei einer Innentemperatur von 30 - 35 °C mit 10 %iger Salzsäure an (pH 1-2) und rührt 15 min nach. Man trennt die Phasen, fügt die MTBE-Phase zu einer Lösung von 8 g (0,2 Mol) Ätznatron in 600 ml Wasser und rührt das Zweiphasensystem 2 - 3 h intensiv bei einer Innentemperatur von ca. 55 °C (Rückfluß). Man kühlt auf 40 - 50 °C ab, trennt die Phasen und fügt zur wäßrigen Phase 300 ml Cyclohexan hinzu.

Bei 35 - 40 °C wird unter Rühren mit 10 %iger Salzsäure angesäuert (pH 1-2). Man trennt die Phasen, extrahiert mit 300 ml Cyclohexan bei 35 - 40 °C nach, rührt die vereinigten Cyclohexan-Phasen 10 min mit 1 g Diacel 300 BL (Filtrierhilfsmittel) bei 35 bis 40°C aus, filtriert und engt im Vacuum bei maximal 35 °C auf ca. 30% des ursprünglichen Volumens ein. Man rührt 2 bis 3 h bei 6 - 10 °C, wäscht das Kristallisat mit kaltem Cyclohexan (2 x 5 ml) und trocknet bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 15,2 bis 16,3 g (74 - 79 % d. Th.) reine R-Thioctsäure.

Fp 49 - 50 °C (aus Cyclohexan)

Beispiel 4

Eine Lösung von 28,7 g (0,1 Mol) (S)-8-Chlor-6-mesyloxy-octansäuremethylester (DE 19533881) in Toluol (66 %ige Lösung, 43,5 g) gibt man zu 50 ml Ethanol und 50 ml n-Propanol und fügt unter Rühren 4,8 g (0,15 Mol) Schwefel hinzu, erwärmt auf eine Innentemperatur von 40 - 42 °C und tropft unter intensivem Rühren während 1 h eine Lösung von 13,8 g (0,11 Mol) Natriumsulfid-Hydrat (Gehalt: 62 % Na₂S) in 80 ml Wasser und 40 ml Ethanol zu. Man erwärmt zum Rückfluß (80 bis 84°C), tropft während 1 h eine Lösung von 18,9 g (0,15 Mol) Natriumsulfit in 75 ml Wasser zu und rührt 1 h unter Rückfluß nach. Anschließend kühlt man auf 40 - 50 °C ab, fügt 200 ml Cyclohexan und 300 ml Wasser zu, säuert bei einer Innentemperatur von 30 - 35 °C mit 10 %iger Salzsäure an (pH 1-2) und rührt 15 min nach. Man trennt die Phasen, fügt die Cyclohexan-Phase zu einer Lösung von 8 g (0,2 Mol) Ätznatron in 600 ml Wasser hinzu und rührt das Zweiphasensystem 2 - 3 h intensiv bei einer Innentemperatur von ca. 60 °C. Man kühlt auf 40 - 50 °C ab, trennt die Phasen und gibt zur wäßrigen Phase 300 ml Cyclohexan. Bei 35 - 40 °C wird unter Rühren mit 10 %iger Salzsäure angesäuert (pH 1-2). Man trennt die Phasen, extrahiert mit 300 ml Cyclohexan bei 35 - 40 °C nach, rührt die vereinigten Cyclohexan-Phasen 10 min mit 1 g Diacel 300 BL (Filtrierhilfsmittel) aus, filtriert und engt im Vakuum bis zu einer Badtemperatur von 40°C auf ca. 30% des ursprünglichen Volumens ein. Man rührt 2 bis 3 h bei 5 - 10 °C, wäscht das Kristallisat mit kaltem Cyclohexan (2 x 5 ml) und trocknet bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 15,2 bis 16,3 g (-74 bis 79 % d. Th.) reine R-Thiooctsäure.

Fp 49 - 50 °C (aus Cyclohexan)

Beispiel 5

Zu einer Lösung von 22,7 g (0,1 Mol) (S)-6,8-Dichloroctansäuremethylester (DE 19533881) in einem Gemisch von 50 ml Ethanol und 50 ml n-Propanol fügt man unter Rühren 4,8 g (0,15 Mol) Schwefel hinzu.

Man erwärmt auf eine Innentemperatur von 82 bis 84 °C (Rückfluß) und tropft unter intensivem Rühren während ca. 2 h eine Lösung von 13,8 g (0,11 Mol) Natriumsulfid-Hydrat (Gehalt: 62% Na₂S) in 80 ml Wasser und 40 ml Ethanol zu. Dann rührt man noch 1 h bei leichtem Rückfluß nach, kühlt auf 40 bis 50°C ab, fügt 200 ml Cyclohexan und 300 ml Wasser zu, säuert bei einer Innentemperatur von 30 bis 35°C mit 10%iger Salzsäure an (pH 1 –2) und rührt 15 min nach. Man trennt die Phasen, fügt die Cyclohexan-Phase zu einer Lösung von 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxid und 18,9 g (0,15 Mol) Natriumsulfit in 600 ml Wasser und rührt das Zweiphasensystem 2 h intensiv bei einer Innentemperatur von ca. 60°C. Man kühlt auf 40 – 50°C ab, trennt die Phasen und fügt zur wäßrigen Phase 300 ml Cyclohexan hinzu. Bei 35 – 40°C wird unter Rühren mit 10%iger Salzsäure angesäuert (pH 1-2). Man trennt die Phasen, extrahiert mit 300 ml Cyclohexan bei 35 – 40°C nach, rührt die vereinigten Cyclohexan-Phasen 10 min mit 1 g Diacel 300 BL (Filtrierhilfsmittel) bei 35 – 40°C aus, filtriert und engt im Vakuum bei maximal 40°C Badtemperatur auf ca. 30% des ursprünglichen Volumens ein. Man rührt 2 – 3 h bei 5 – 10°C, wäscht das Kristallisat mit kaltem Cyclohexan (2 x 5 ml) und trocknet bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 14,4 bis 15,2 g (70 bis 74% d.Th.) reine R-Thiooctsäure

Fp 49 – 50°C (aus Cyclohexan)

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 22,7 g (0,1 Mol) (S)-6,8-Dichloroctansäuremethylester (DE 19533881) in einem Gemisch von 50 ml Ethanol und 50 ml n-Propanol fügt man unter Rühren 4,8 g (0,15 Mol) Schwefel hinzu. Man erwärmt auf eine Innentemperatur von 82 bis 84 °C (Rückfluß), tropft unter intensivem Rühren während ca. 2 h eine Lösung von 13,8 g (0,11 Mol)

Natriumsulfid-Hydrat (Gehalt: 62% Na₂S) in 80 ml Wasser und 40 ml Ethanol zu und fügt eine

Lösung von 9,5 g (0,075 Mol) Natriumsulfit in 40 ml Wasser hinzu. Dann rührt man noch 1 h bei

leichtem Rückfluß nach, kühlt auf 40 bis 50°C ab, fügt 200 ml Cyclohexan und 300 ml Wasser zu und säuert bei einer Innentemperatur von 30 bis 35°C mit 10%iger Salzsäure an (pH 1-2). Man trennt die Phasen, fügt die Cyclohexan-Phase zu einer Lösung von 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxid und 9,5 g (0,075) Natriumsulfit in 600 ml Wasser und rührt das Zweiphasensystem 2 h intensiv bei einer Innentemperatur von 68 - 70°C (Rückfluß).

Man kühlt auf 40 – 50°C ab, trennt die Phasen und fügt zur wäßrigen Phase 300 ml Cyclohexan hinzu. Bei 35 – 40°C wird unter Rühren mit 10%iger Salzsäure angesäuert (pH 1-2).

Man trennt die Phasen, extrahiert mit 300 ml Cyclohexan bei 35 – 40°C nach, rührt die vereinigten Cyclohexan-Phasen 10 min mit 1 g Diacel 300 BL (Filtrierhilfsmittel) bei 35 – 40°C aus, filtriert und engt im Vakuum bei maximal 40°C Badtemperatur auf ca. 30% des ursprünglichen Volumens ein. Man rührt 2 – 3 h bei 6 – 10°C, wäscht das Kristallisat mit kaltem Cyclohexan (2 x 5 ml) und trocknet bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 15,0 bis 16,1 g (73 bis 78% d.Th.) reine R-Thioctsäure

Beispiel 7

Reinigung von roher Thioctsäure

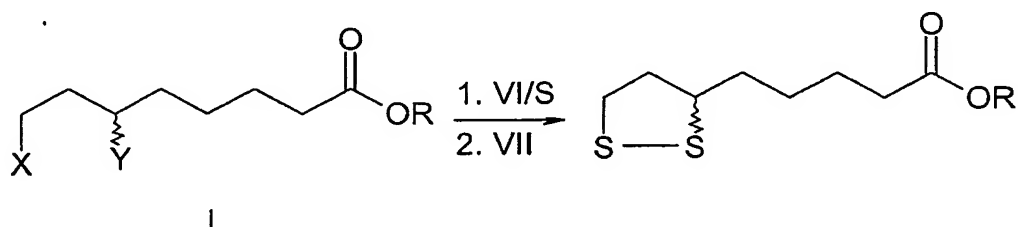
5,1 g rohe R-Thioctsäure (Gehalt V: 14%) und 4 g Natriumsulfit wurden in verdünnte Natronlauge (1 g NaOH gelöst in 150 ml Wasser) eingetragen. Die Lösung wurde 3 h bei einer Innentemperatur von 60 – 62°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 75 ml Cyclohexan hinzugefügt und bei 35 – 40°C unter Rühren mit verdünnter Salzsäure sauer gestellt (pH 1 – 2). Nach der Phasentrennung wurde mit 75 ml Cyclohexan bei 35 bis 40°C nachextrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum bei einer maximalen Badtemperatur von 40°C auf ca. ¼ des Volumens eingengt. Die Lösung wurde 2 – 3 h bei 5 – 10°C gerührt, das Kristallisat mit kaltem Cyclohexan gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 4,1 g reine R-Thioctsäure

Fp 50 bis 51°C

Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung von racemischer, R- oder S-Thiooctsäure oder deren Gemische der allgemeinen Formel III, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung eines Sulfides der allgemeinen Formel VI zu einem Gemisch, bestehend aus suspendiertem Schwefel und der Lösung einer racemischen, (R)- oder (S)-6,8-disubstituierten Octansäure, der entsprechenden Alkalisalze, Alkylester sowie Gemischen der allgemeinen Formel I, worin X, Y, R und R' die unten angegebene Bedeutung besitzen, zudosiert und anschließend, gegebenenfalls während oder nach der Hydrolyse eines intermediär gebildeten Esters II, ein Sulfit der allgemeinen Formel VII, einwirken lässt.



X, Y = Cl, Br, OSO₂R'

R' = C₁₋₄-Alkyl, Aryl

R = H, K, Na, C₁₋₄-Alkyl

II R = C₁₋₄-Alkyl

III R = H

M₂S

VI

M = K, Na, NH₄

M'₂SO₃

VII

M' = K, Na, NH₄, Mg/2, Ca/2, Ba/2

- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis I : VI : Schwefel : VII dabei 1 : 1 : 1 : 0.5 bis 1 : 1.5 : 2 : 3, vorzugsweise 1 : 1.1 : 1.5 : 1 bis 1 : 1.1 : 1.5 : 2 beträgt.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei Einsatz der racemischen, (R)- oder (S)-6,8-disubstituierten Octansäureester oder deren Gemische der allgemeinen Formel I (R = C₁₋₄-Alkyl) der zunächst gebildete racemische, R- oder S-Thiooctsäureester der allgemeinen Formel II zu racemischer, R- oder S-Thiooctsäure oder deren Gemischen der allgemeinen Formel III hydrolysiert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Sulfid der allgemeinen Formel VI in Form einer wässrigen oder wässrig-alkoholischen Lösung zudosiert wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel für die Verbindungen der allgemeinen Formel I polare protische Lösungsmittel, dipolar aprotische Lösungsmittel, unpolare Lösungsmittel, Gemische der genannten Lösungsmittel sowie Mischungen mit Wasser verwendet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Sulfit der allgemeinen Formel VII als festes Salz oder in Form einer wässrigen Lösung zugegeben wird.
7. Verfahren zur Hydrolyse roher racemischer, R-oder S-Thioctsäureester der allgemeinen Formel II im Zweiphasensystem zu reiner racemischer, R-oder S-Thioctsäure oder deren Gemischen in Gegenwart von Sulfiten der allgemeinen Formel VI.
8. Verfahren zur Reinigung von racemischer, R-oder S-Thioctsäure oder deren Gemische durch Einwirkung von Sulfiten der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln, auf die in verdünnten Alkalilaugen gelösten Rohprodukte.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D339/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 195 33 881 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL) 20 March 1997 (1997-03-20) cited in the application examples 17,18	1-8
Y	BULMAN PAGE PC: "An enantioselective synthesis of R-(+)-alpha lipoic acid" JOURNAL OF CHEMICAL SOCIETY PERKIN TRANSACTIONS I, 1990, page 1615-1618 XP009010605 USA cited in the application page 1617	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2003

Date of mailing of the international search report

11/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00064

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GOPALAN AS ET AL: "Baker's yeast reduction of alkyl 6-chloro-3-oxohexanoates: synthesis of (R)-(+)-alpha lipoic acid" JOURNAL OF CHEMICAL SOCIETY PERKIN TRANSACTIONS I, 1990, page 18971900 XP009010601 USA cited in the application page 1900</p>	1-8
Y	<p>BROOKES MH ET AL: "Synthesis of alpha-(R)- and alpha-(S)-lipoic acid from (S)-malic acid" JOURNAL OF CHEMICAL SOCIETY PERKIN TRANSACTIONS I, 1988, XP009010600 USA cited in the application page 11</p>	1-8
A	<p>DE 196 01 787 C (ASTA MEDICA AG) 24 July 1997 (1997-07-24) cited in the application page 3, line 9 - line 33</p>	1-8
A	<p>DHAR P ET AL: "Piperidinium tetrathiothungstate as sulfur transfer reagent: synthesis of cyclic disulfides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 57, 1992, pages 1699-1702, XP002241606 USA page 1702</p>	1-8
A	<p>US 4 797 298 A (BRENNAN THOMAS M ET AL) 10 January 1989 (1989-01-10) example 1</p>	1-8
A	<p>CRUMP DR: "Synthesis of (2S)-2-propylthietan" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 35, 1982, pages 1945-1948, XP002241607 australia page 1947</p>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00064

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19533881	A	20-03-1997	DE 19533881 A1	20-03-1997
			AT 202098 T	15-06-2001
			DE 59607070 D1	19-07-2001
			DK 763533 T3	10-09-2001
			EP 0763533 A1	19-03-1997
			ES 2160195 T3	01-11-2001
			GR 3036578 T3	31-12-2001
			JP 9221466 A	26-08-1997
			PT 763533 T	28-12-2001
			RU 2176641 C2	10-12-2001
			US 5731448 A	24-03-1998
DE 19601787	C	24-07-1997	DE 19601787 C1	24-07-1997
			AT 202340 T	15-07-2001
			CA 2195354 A1	20-07-1997
			DE 59703836 D1	26-07-2001
			DK 785187 T3	17-09-2001
			EP 0785187 A2	23-07-1997
			ES 2160267 T3	01-11-2001
			GR 3036585 T3	31-12-2001
			PT 785187 T	28-12-2001
			US 6013815 A	11-01-2000
			US 5760268 A	02-06-1998
US 4797298	A	10-01-1989	DK 321981 A ,B,	18-01-1983
			US 4870190 A	26-09-1989
			AR 227532 A1	15-11-1982
			AT 9151 T	15-09-1984
			AU 527294 B2	24-02-1983
			AU 6638881 A	30-07-1981
			AU 540094 B2	01-11-1984
			AU 8835682 A	23-12-1982
			AU 554487 B2	21-08-1986
			CA 1161839 A1	07-02-1984
			CA 1173450 A2	28-08-1984
			CA 1173451 A2	28-08-1984
			DK 24581 A ,B,	22-07-1981
			DK 320688 A ,B,	13-06-1988
			EP 0034876 A2	02-09-1981
			FI 810148 A ,B,	22-07-1981
			FI 870299 A ,B,	23-01-1987
			FI 870300 A ,B,	23-01-1987
			HK 53386 A	25-07-1986
			JP 1345877 C	29-10-1986
			JP 56127339 A	06-10-1981
			JP 61009320 B	22-03-1986
			JP 1446601 C	30-06-1988
			JP 61106569 A	24-05-1986
			JP 62054791 B	17-11-1987
			JP 1491226 C	07-04-1989
			JP 61093149 A	12-05-1986
			JP 63039583 B	05-08-1988
			MX 9203539 A1	01-09-1992
			US 4411925 A	25-10-1983
			US 4855454 A	08-08-1989
			US 4894464 A	16-01-1990
			US 4804782 A	14-02-1989
			ZA 8100373 A	24-02-1982

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00064

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4797298	A	DE 3165719 D1	04-10-1984
		ES 8204413 A1	01-08-1982
		ES 8301204 A1	16-02-1983
		ES 8300686 A1	01-02-1983
		GR 73520 A1	09-03-1984
		IE 50915 B1	20-08-1986
		IL 61926 A	31-07-1984
		IL 70841 A	31-07-1984
		IL 70842 A	31-07-1984
		MX 5981 E	12-09-1984
		MX 7624 E	27-03-1990
		MX 7646 E	30-05-1990
		MX 7310 E	10-05-1988
		MY 63386 A	31-12-1986
		NO 810171 A ,B,	22-07-1981
		NZ 196037 A	06-07-1984

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Anmeldezeichen

PCT/EP 03/00064

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D339/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 195 33 881 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL) 20. März 1997 (1997-03-20) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 17,18	1-8
Y	BULMAN PAGE PC: "An enantioselective synthesis of R-(+)-alpha lipoic acid" JOURNAL OF CHEMICAL SOCIETY PERKIN TRANSACTIONS I, 1990, Seite 1615-1618 XP009010605 USA in der Anmeldung erwähnt Seite 1617	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Mai 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bakboord, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	GOPALAN AS ET AL: "Baker's yeast reduction of alkyl 6-chloro-3-oxohexanoates: synthesis of (R)-(+)-alpha lipoic acid" JOURNAL OF CHEMICAL SOCIETY PERKIN TRANSACTIONS I, 1990, Seite 18971900 XP009010601 USA in der Anmeldung erwähnt Seite 1900	1-8
Y	BROOKES MH ET AL: "Synthesis of alpha-(R)- and alpha-(S)-lipoic acid from (S)-malic acid" JOURNAL OF CHEMICAL SOCIETY PERKIN TRANSACTIONS I, 1988, XP009010600 USA in der Anmeldung erwähnt Seite 11	1-8
A	DE 196 01 787 C (ASTA MEDICA AG) 24. Juli 1997 (1997-07-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 9. - Zeile 33	1-8
A	DHAR P ET AL: "Piperidinium tetrathiothungstate as sulfur transfer reagent: synthesis of cyclic disulfides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 57, 1992, Seiten 1699-1702, XP002241606 USA Seite 1702	1-8
A	US 4 797 298 A (BRENNAN THOMAS M ET AL) 10. Januar 1989 (1989-01-10) Beispiel 1	1-8
A	CRUMP DR: "Synthesis of (2S)-2-propylthietan" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Bd. 35, 1982, Seiten 1945-1948, XP002241607 australia Seite 1947	1-8

INTERNATIONALER RESEARCH-BERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Rechen

PCT/EP 03/00064

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19533881 A	20-03-1997	DE 19533881 A1	20-03-1997
		AT 202098 T	15-06-2001
		DE 59607070 D1	19-07-2001
		DK 763533 T3	10-09-2001
		EP 0763533 A1	19-03-1997
		ES 2160195 T3	01-11-2001
		GR 3036578 T3	31-12-2001
		JP 9221466 A	26-08-1997
		PT 763533 T	28-12-2001
		RU 2176641 C2	10-12-2001
		US 5731448 A	24-03-1998
DE 19601787 C	24-07-1997	DE 19601787 C1	24-07-1997
		AT 202340 T	15-07-2001
		CA 2195354 A1	20-07-1997
		DE 59703836 D1	26-07-2001
		DK 785187 T3	17-09-2001
		EP 0785187 A2	23-07-1997
		ES 2160267 T3	01-11-2001
		GR 3036585 T3	31-12-2001
		PT 785187 T	28-12-2001
		US 6013815 A	11-01-2000
		US 5760268 A	02-06-1998
US 4797298 A	10-01-1989	DK 321981 A ,B,	18-01-1983
		US 4870190 A	26-09-1989
		AR 227532 A1	15-11-1982
		AT 9151 T	15-09-1984
		AU 527294 B2	24-02-1983
		AU 6638881 A	30-07-1981
		AU 540094 B2	01-11-1984
		AU 8835682 A	23-12-1982
		AU 554487 B2	21-08-1986
		CA 1161839 A1	07-02-1984
		CA 1173450 A2	28-08-1984
		CA 1173451 A2	28-08-1984
		DK 24581 A ,B,	22-07-1981
		DK 320688 A ,B,	13-06-1988
		EP 0034876 A2	02-09-1981
		FI 810148 A ,B,	22-07-1981
		FI 870299 A ,B,	23-01-1987
		FI 870300 A ,B,	23-01-1987
		HK 53386 A	25-07-1986
		JP 1345877 C	29-10-1986
		JP 56127339 A	06-10-1981
		JP 61009320 B	22-03-1986
		JP 1446601 C	30-06-1988
		JP 61106569 A	24-05-1986
		JP 62054791 B	17-11-1987
		JP 1491226 C	07-04-1989
		JP 61093149 A	12-05-1986
		JP 63039583 B	05-08-1988
		MX 9203539 A1	01-09-1992
		US 4411925 A	25-10-1983
		US 4855454 A	08-08-1989
		US 4894464 A	16-01-1990
		US 4804782 A	14-02-1989
		ZA 8100373 A	24-02-1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Recherchebericht

PCT/EP 03/00064

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4797298 A		DE 3165719 D1	04-10-1984
		ES 8204413 A1	01-08-1982
		ES 8301204 A1	16-02-1983
		ES 8300686 A1	01-02-1983
		GR 73520 A1	09-03-1984
		IE 50915 B1	20-08-1986
		IL 61926 A	31-07-1984
		IL 70841 A	31-07-1984
		IL 70842 A	31-07-1984
		MX 5981 E	12-09-1984
		MX 7624 E	27-03-1990
		MX 7646 E	30-05-1990
		MX 7310 E	10-05-1988
		MY 63386 A	31-12-1986
		NO 810171 A ,B,	22-07-1981
		NZ 196037 A	06-07-1984